

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関
国際事務局



(43)国際公開日
2002年11月21日 (21.11.2002)

PCT

(10)国際公開番号
WO 02/092067 A1

(51)国際特許分類:
A61K 31/122,
31/047, 9/02, 9/22, 9/70, A61P 1/00, 1/04, 3/10, 9/10,
11/02, 27/02, 27/14, 37/08, 43/00

(21)国際出願番号:
PCT/JP02/04476

(22)国際出願日:
2002年5月8日 (08.05.2002)

(25)国際出願の言語:
日本語

(26)国際公開の言語:
日本語

(30)優先権データ:
特願2001-139605 2001年5月10日 (10.05.2001) JP

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 鐘淵化学工業株式会社 (KANEKA CORPORATION) [JP/JP];
〒530-8288 大阪府 大阪市 北区中之島3丁目2番4号
Osaka (JP).

(72)発明者: および

(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 藤井 健志 (FUJI, Kenji) [JP/JP]; 〒651-1202 兵庫県 神戸市 北区花

山中尾台2丁目5番11号 Hyogo (JP). 川辺 泰三
(KAWABE,Taizo) [JP/JP]; 〒672-8044 兵庫県 姫路市
飾磨区下野田1丁目7-203 Hyogo (JP). 細江 和
典 (HOSOE,Kazunori) [JP/JP]; 〒676-0025 兵庫県 高
砂市 西畠3丁目8番17号 Hyogo (JP). 日高 隆義
(HIDAKA,Takayoshi) [JP/JP]; 〒655-0006 兵庫県 神戸
市 垂水区本多聞2丁目21番8号 Hyogo (JP).

(74)代理人: 安富 康男, 外 (YASUTOMI,Yasuo et al.); 〒
532-0011 大阪府 大阪市 淀川区西中島5丁目4番
20号 中央ビル Osaka (JP).

(81)指定国(国内): AU, CA, CN, IN, KR, US.

(84)指定国(広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE,
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

添付公開書類:
— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイドスノート」を参照。

(54)Title: COMPOSITIONS FOR TRANSMUCOSAL ADMINISTRATION CONTAINING COENZYME Q AS THE ACTIVE INGREDIENT

(54)発明の名称: 補酵素Qを有効成分とする粘膜投与用組成物

(57)Abstract: Concerning the supply of coenzyme Q which is highly useful in maintaining human health, it is intended to provide a method and preparations whereby coenzyme Q can be efficiently supplied to patients having difficulties in oral administration, aged having swallowing difficulties and patients with diseases caused by topical disorders. It is found out that the coenzyme Q concentration in the blood or topical mucosae can be elevated by using compositions for transmucosal administration containing oxidized coenzyme Q and/or reduced coenzyme Q as the active ingredient wherein the total content of the oxidized coenzyme Q and the reduced coenzyme Q amounts to 0.0001 to 99% by weight of the whole compositions.

(57)要約:

本発明は、人の健康維持に有用性の高い補酵素Qの供給に関し、経口投与が実際上、困難である疾患患者あるいは食物の嚥下が困難である老人、および局所に起因する疾患に対して、効果的に補酵素Qを供給できる方法、製剤を提供する。

酸化型補酵素Q及び/又は還元型補酵素Qを有効成分とする粘膜投与用組成物であって、組成物全量のうち前記酸化型補酵素Qと前記還元型補酵素Qの合計割合が0.0001~99重量%である粘膜投与用組成物を用いることにより、血中濃度および局所粘膜中の補酵素Q濃度を増加できることを見出した。

WO 02/092067 A1

明細書

補酵素Qを有効成分とする粘膜投与用組成物

技術分野

5 補酵素Qを有効成分とする粘膜投与用組成物に関する。

背景技術

補酵素Qは、細菌から哺乳動物まで広く生体に分布する必須成分である。補酵素Qは、生体内において酸化と還元を繰り返すことで、電子伝達系における伝達成分としての機能を担っているほか、還元型補酵素Qは抗酸化物質であることが知られている。ヒトを始めとする多くの動物、あるいは魚や鳥では、補酵素Qの側鎖が繰り返し構造を10個持つ補酵素Q₁₀が主成分であり、また、この補酵素Q₁₀は生体内においては通常40～90%程度が還元型で存在していることが知られている。補酵素Qは生体で合成できることからビタミンの分類には入っていないが実質、ビタミンと同様に考えられている。また、ヒトにおける補酵素Q₁₀の合成は加齢により能力が低下し、生体内での含量が減少することから、何らかの形による補給の必要性が唱えられている。

補酵素Q₁₀のうち、酸化型補酵素Q₁₀は、鬱血性心不全薬として医薬用途に用いられており、また、医薬用途以外でも、ビタミン類同様、栄養剤、栄養補助剤の使用、あるいはアレルギー性疾患に対する有効性、運動能力の増加など幅広い分野での有効性も報告されている。更には、痴呆症など脳に係る疾患での有効性も報告されていることから、高齢者に対する有用性は高いものであると予想できる。

このように補酵素Q₁₀の有用性は高く、動物を用いた安全性試験でも、ラットを用いて1.2g/kg/日という高い投与量で52週間連投した場合にも、全く毒性所見は認められず、高い安全性が証明されている化合物である (J. Agric. Food Chem. 1999 Vol. 47 p 3756-3763)。しかし、経口投与以外の投与経路では、わずかに皮膚用剤が実際に用いられているのみであり、経口による摂取が困難な重症疾患患者、あるいは高齢者、

2

幼児などに対して投与することは事実上困難であった。また、アレルギー疾患の患部となりやすい腸管、鼻、耳などの局部に対しては、経口的な投与では十分な補酵素Q濃度が得られず、補酵素Qの効果的な利用ができていないのが現実である。

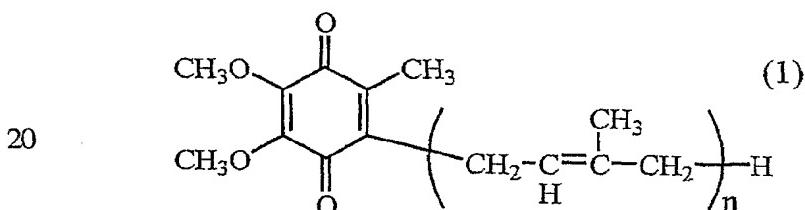
5

発明の要約

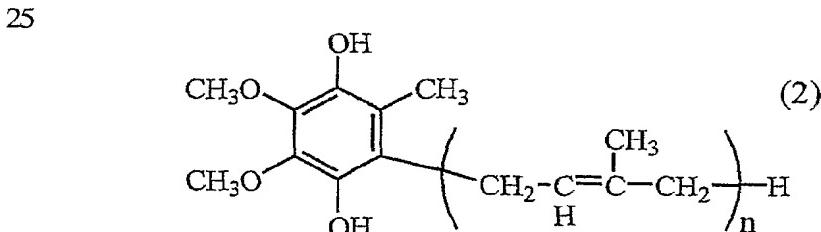
本発明は、補酵素Qを有効成分とし、経口による摂取が困難な患者あるいは老人に対して使いやすく、あるいは充分な濃度が得られ難い局所に対して効果的に補酵素Qを供給することができる製剤を目的とするものである。

10 本発明者らは上記課題を解決すべく研究した結果、粘膜吸収を利用することにより補酵素Qを生体内へ吸収させることができることを見出した。更に、その補酵素Q製剤では、還元型補酵素Qを含有する組成物を用いることにより、酸化型補酵素Qのみを含有する組成物と比較して明らかに高い血中濃度が得られることを見出した。また、粘膜吸収を利用することにより、補酵素Qを効果的に局所へ
15 送達出来ることも見出した。

すなわち本発明は、下記式(1)



(式中、nは1～12の整数を表す)で表される酸化型補酵素Q、及び／又は、
下記式(2)



(式中、nは1～12の整数を表す)で表される還元型補酵素Qを有効成分とする粘膜投与用組成物であって、組成物全量のうち前記酸化型補酵素Qと前記還元型補酵素Qの合計割合が0.0001～99重量%である、粘膜投与用組成物である。この組成物は、人に適用するためのものであってもよいし、動物に適用するためのものであってもよい。動物としては、犬、猫、などのペットや、競争馬などのウシ、ウマ、ブタ、ウサギ、ラット、マウスなどの家畜、鳥等が挙げられる。

本発明において「粘膜投与用組成物」とは、粘膜を通じて体内に吸収されるように製造された形態を持つ組成物のことをいう。本発明において、「粘膜」とは、
10 腸、鼻腔粘膜、口腔粘膜、耳内粘膜、膣粘膜などをいう。

また本発明は、上記粘膜投与用組成物を人又は動物の粘膜に適用することからなる、補酵素Qを生体内に送達させる方法でもある。さらに本発明は、上記粘膜投与用組成物を、疾患を持つ人又は動物の粘膜に適用することからなる、疾患の治療方法でもある。適用する際の条件は、組成物の形態に応じて、通常知られている条件を用いることができるが、例えば、坐剤の場合、補酵素Qを含有する坐剤を1日1回使用するのが好ましい。この時の補酵素Qの含有量は、30mg以上、100mg以下が好ましく、更に好ましくは50mg以上、100mg以下である。点眼剤あるいは点鼻剤の場合、補酵素Qを含有する点眼剤あるいは点鼻剤を1日に2ないし3回使用するのが好ましい。この時の、補酵素Qの濃度は、
20 0.01重量%以上、10重量%以下が好ましく、更に好ましくは、0.1重量%以上、3重量%以下である。

発明の詳細な開示

以下に本発明を詳述する。

25 上記式(1)で表される化合物は酸化型補酵素Qであり、上記式(2)で表される化合物は還元型補酵素Qである。

酸化型補酵素Qおよび還元型補酵素Qを得る方法としては特に限定されず、例えば、合成、発酵、天然物からの抽出等の従来公知の方法により補酵素Qを得た後、クロマトグラフィーにより流出液中のそれぞれの区分を濃縮する方法などを

採用することが出来る。この場合において還元型補酵素Qを得ようとする場合は、必要に応じて上記補酵素Qに対し、水素化ほう素ナトリウム、亜ジチオン酸ナトリウム（ハイドロサルファイトナトリウム）等の一般的な還元剤を添加し、常法により上記補酵素Q中に含まれる酸化型補酵素Qを還元して還元型補酵素Qとした後にクロマトグラフィーによる濃縮を行っても良い。また、既存の酸化型補酵素Qに上記還元剤を作用させる方法によっても得ることが出来る。

本発明で使用できる酸化型補酵素Q及び還元型補酵素Qは、前記式（1）および式（2）で表されるように、側鎖の繰り返し単位（式中n）が1～12のものを使用することが出来るが、なかでも側鎖繰り返し単位が10のもの、すなわち酸化型補酵素Q₁₀及び還元型補酵素Q₁₀が特に好適に使用できる。

本発明の組成物中の補酵素Qの含量は、その用途、剤型などにより適宜決定されるものであるが、組成物全量のうち酸化型補酵素Qと還元型補酵素Qが占める合計割合（酸化型補酵素Qのみが含まれる場合には、組成物全量のうち酸化型補酵素Qが占める割合であり、還元型補酵素Qのみが含まれる場合には、組成物全量のうち還元型補酵素Qが占める割合である）の下限は0.0001重量%であり、上限は9.9重量%である。好ましい値の下限は0.005重量%であり、好ましい値の上限は5.0重量%である。さらに好ましい値の下限は0.01重量%であり、さらに好ましい値の上限は3.0重量%である。

また、本発明の組成物が酸化型補酵素Qと還元型補酵素Qの両方を含有する場合には、酸化型補酵素Qと還元型補酵素Qの合計量のうち還元型補酵素Qの割合が20重量%を超えることが好ましい。より好ましくは40重量%以上である。上限は100重量%以下であればよく、好ましくは100重量%未満であり、より好ましくは9.8重量%以下である。

本発明の粘膜投与用組成物は、その投与経路に従って、坐剤、塗坐剤、点鼻剤、点耳剤、口腔粘膜貼付剤、歯磨き、トローチ剤、ドロップ剤、舐剤、口腔内溶解剤などの形態に製剤化することができる。これら各製剤は、それぞれの製剤において通常使用されている製剤添加物を併用し、従来知られている方法を用いて製剤化することにより製造することができる。

製剤が坐剤の場合の製剤添加物としては、例えば、イソカカオ（花王社製）、

ウイテップゾール（ヒュルス社製）、サポザイア（ガーテフォッセ社製）、ファーマゾール（日本油脂社製）、マッサエスタナリム（ヒュルス社製）、ノバタ（ヘンケル社製）、S B 基剤（太陽油脂社製）などの半合成硬化油類、カカオ脂、パーム脂、パーム核油、ヤシ油、分画ココナッツ油、ラードなどの天然油脂類、
5 ラノリン、還元ラノリンなどのロウ類、ワセリン、スクワレン、スクワラン、流動パラフィンなどの炭化水素類、ラウリルアルコール、セタノール、ステアリルアルコールなどの高級アルコール類、ステアリン酸ブチル、マロン酸ジラウリルなどの脂肪酸エステル類、トリオレイン、トリステアリンなどのグリセリン中長鎖カルボン酸エステル類、グリセリンアセト酢酸エステルなどのグリセリン置換
10 カルボン酸エステル類、マクロゴール、セトマクロゴールなどのポリエチレングリコールおよびその誘導体などを挙げることが出来る。

また、製剤が点鼻剤の場合の製剤添加物としては、例えば、生理食塩水、緩衝剤として乳酸塩系緩衝剤、酢酸塩系緩衝剤、リン酸塩系緩衝剤など、殺菌・防腐剤としてパラオキシ安息香酸エステル、プロピレングリコール、塩化ベンゼトニウム、塩化ベンザルコニウム、ソルビン酸またはその塩、クロロブタノールなど、増粘剤としてポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、デキストラン、アルギン酸金属塩、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、ヒアルロン酸金属塩など、粉末投与用基剤として結晶セルロース、 α -セルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、 β -シクロデキストリン、ジメチル- β -シクロデキストリン、乳糖などを挙げることが出来る。
20

また、本発明の組成物には、それぞれの形態および目的に適した吸収促進剤を含むことができる。

本発明の粘膜投与用組成物は、医薬として用いることができる。この場合に治療する疾患としては、例えば、痔、潰瘍性大腸炎、クローン病、心疾患、脳疾患、
25 脳梗塞、糖尿病、糖尿病性網膜症、心筋梗塞、アレルギー性鼻炎、花粉症、結膜炎、歯肉炎、歯槽膿漏などを挙げることができる。この場合、補酵素Q以外の薬用成分をさらに含有してもよい。

本発明による坐剤としては、痔、潰瘍性大腸炎、あるいはクローン病などの腸疾患に通常使用されるような薬剤、あるいは解熱鎮痛薬、栄養補助剤、などの全

身を対象とした物質を含むことが出来る。

本発明による点鼻剤としては、アレルギー性鼻炎あるいは花粉症に通常使用される薬剤を含むことが出来る。

本発明による歯磨きとしては、歯肉炎あるいは歯槽膿漏に通常使用される薬用成分などの成分を含むことが出来る。

本発明の粘膜投与用組成物は、栄養補給にも用いることができる。この場合、補酵素Q以外の栄養補助成分をさらに含有してもよい。上記栄養補助成分としては、例えば、ビタミン類、生薬抽出物、ハーブ抽出物、ポリフェノール類、プロポリスなどを挙げることができる。

10

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例及び製剤例を揚げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

15 (実施例 1)

(1) 検体試料 1 の調製

1 g の酸化型補酵素Q₁₀を50°C水浴上で融解させた後、マクロゴール1000（PEG1000）を添加して10mlとした。これを50°Cで均質に溶融混合し、室温にて固化させ直径約5mmの円柱状の坐剤を得た。

20

(2) 検体試料 2 の調製

1 g の還元型補酵素Q₁₀（5%の酸化型補酵素Q₁₀を含む）を50°C水浴上で融解させた後、同様に溶解させたPEG1000を添加して10mlとした。これを50°Cで均質に溶融混合し、室温にて固化させ坐剤を得た。坐剤中の還元型補酵素Q₁₀の割合は補酵素Q₁₀全量中の95%であり、調製時の酸化はみられなかった。

(3) 経粘膜吸収試験

試験試料として、検体試料1および2を使用した。試験は、一晩絶食させた雄

のW i s t a r 系ラット（体重250～300g）を用いて行った。ラットの直腸に、1 g / kg の割合で検体試料1あるいは検体試料2をそれぞれ挿入した。挿入後、経時に採血し、血漿中の補酵素Q₁₀量を定量した。血漿中の補酵素Q₁₀量を表1に示した。各値はn=10の平均値±標準偏差である。

表1

時間	血漿中補酵素Q ₁₀ 量 (ng/ml)	
	酸化型補酵素Q ₁₀ 含有坐剤	還元型補酵素Q ₁₀ 含有坐剤
0	12.88±1.94 (100)	13.79±1.34 (100)
1	11.67±2.33 (91)	14.86±1.89 (108)
2	18.51±4.56 (144*)	17.68±3.55 (128)
4	15.96±3.61 (124)	21.55±4.61 (156*)
8	15.63±3.30 (121)	37.61±4.88 (272***)
12	14.75±2.99 (115)	46.11±6.09 (334****)
24	11.37±1.87 (88)	28.64±5.50 (207****)

* p<0.05、 ** p<0.01、 *** p<0.001 Student t-test

5 上記の如く、補酵素Q₁₀を坐剤とし経粘膜投与することで、血漿中の補酵素Q₁₀量を増加できることが判った。この結果は、難溶性で経口的な摂取しか方法のなかつた補酵素Q₁₀を、経口摂取が困難な場合でも、経粘膜的に投与することで補酵素Q₁₀を供給できることを示している。更に驚くべきことには、還元型補酵素Q₁₀を95%含有する補酵素Q₁₀による坐剤は酸化型補酵素Q₁₀を100%含有するものに比較して、血漿中の補酵素Q₁₀量をより多く増加させ
10

ることができ、生体への補酵素Q₁₀の補給に対してより優れていることが判つた。

(実施例2) 粘膜移行性試験

5 実施例1と同様にして、酸化型および還元型補酵素Q₁₀を含有する坐剤を作製した。本坐剤を用いて、ラット大腸粘膜への補酵素Q₁₀の移行性を評価した。試験方法は、実施例1と同様に、雄のWistar系ラットを用い、ラットの直腸に1g/kgの割合で、検体試料1あるいは検体試料2を挿入した。経時的にラットの直腸を採取し、十分洗浄した後、直腸組織中の補酵素Q₁₀量を、HPLCにて定量した。直腸中の補酵素Q₁₀量を表2に示した。各値はn=5の平均値±標準偏差である。

表2

時間	直腸中補酵素Q ₁₀ 量 (μg/g)	
	酸化型補酵素Q ₁₀ 含有坐剤	還元型補酵素Q ₁₀ 含有坐剤
0	0.88±0.21 (100)	0.73±0.15 (100)
2	1.22±0.31 (138)	1.78±0.56 (243*)
4	1.41±0.48 (160)	2.37±0.62 (325**)
8	1.29±0.32 (147)	2.19±0.53 (300**)
24	1.07±0.31 (122)	1.64±0.41 (224*)

* p<0.05、** p<0.01 Student t-test

上記の如く、補酵素Q₁₀を坐剤とし経粘膜投与することで、直腸粘膜中の補酵素Q₁₀量を増加できることが判った。この結果は、粘膜に対して、補酵素Q₁₀

。を効果的に供給できることを示している。更に驚くべきことには、還元型補酵素Q₁₀を95%含有する補酵素Q₁₀による坐剤は酸化型補酵素Q₁₀を100%含有するものに比較して、粘膜中の補酵素Q₁₀量をより多く増加させることができ、粘膜への補酵素Q₁₀の補給に対してより優れていることが判った。

5

(調製例1) 坐剤

補酵素Q ₁₀	1. 0 g
マクロゴール	全量 100 g

但し、補酵素Q₁₀は、還元型：酸化型の比が98：2である。

10

(調製例2) 点眼剤

補酵素Q ₁₀	0. 1 g
グリセリン	1. 0 g
プロピレングリコール	1. 0 g
15 ポリソルベート80	1. 5 g
リン酸二水素ナトリウム	0. 1 g
塩化ベンザルコニウム	0. 005 g
蒸留水	全量 100 mL

但し、補酵素Q₁₀は、還元型：酸化型の比が98：2である。

20

産業上の利用可能性

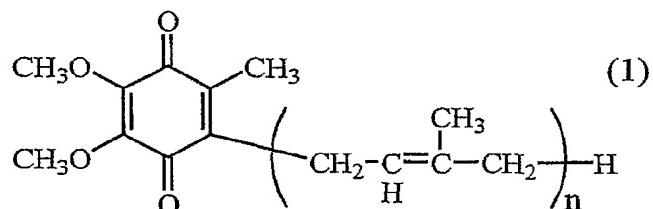
本発明の組成物は上述の構成よりなるので、補酵素Qの経口以外での全身への補給および局所粘膜での集積に優れており、老人あるいは重症患者のヘルスケアおよび大腸疾患、アレルギー疾患等局所粘膜で発生する疾患に対して優れた効果

25 を發揮する。

請求の範囲

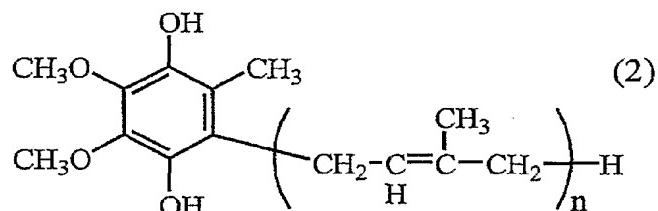
1. 下記式(1)

5



10 (式中、nは1～12の整数を表す)で表される酸化型補酵素Q、及び／又は、
下記式(2)

15



(式中、nは1～12の整数を表す)で表される還元型補酵素Qを有効成分とする粘膜投与用組成物であって、組成物全量のうち前記酸化型補酵素Qと前記還元型補酵素Qの合計割合が0.0001～99重量%であることを特徴とする粘膜投与用組成物。

2. 式(1)で表される酸化型補酵素Qが酸化型補酵素Q₁₀であり、式(2)で表される還元型補酵素Qが還元型補酵素Q₁₀である請求の範囲第1項記載の粘膜投与用組成物。

3. 坐剤、点鼻剤、点耳剤、口腔粘膜貼付剤、トローチ剤、ドロップ剤、舐剤、口腔内溶解剤、瞼坐剤、又は、歯磨きである請求の範囲第1又は2項記載の粘膜投与用組成物。

4. 医薬として用いるための請求の範囲第1～3項のいずれか1項に記載の粘膜投与用組成物。

5. 式(1)で表される酸化型補酵素Q及び式(2)で表される還元型補酵素Q以外の薬用成分をさらに含有する請求の範囲第4項記載の粘膜投与用組成物。

6. 痢又は腸疾患を治療するための請求の範囲第4項記載の粘膜投与用組成物。

7. 痢又は腸疾患の治療薬をさらに含有する請求の範囲第6項記載の粘膜投与用組成物。

8. 腸疾患が潰瘍性大腸炎あるいはクローン病である請求の範囲第6項記載の粘膜投与用組成物。

15 9. 心疾患、脳疾患、脳梗塞、糖尿病、糖尿病性網膜症、心筋梗塞、アレルギー性鼻炎、花粉症、結膜炎、歯肉炎、又は、歯槽膿漏を治療するための請求の範囲第4項記載の粘膜投与用組成物。

20 10. 心疾患、脳疾患、脳梗塞、糖尿病、糖尿病性網膜症、心筋梗塞、アレルギー性鼻炎、花粉症、結膜炎、歯肉炎、又は、歯槽膿漏の治療薬をさらに含有する請求の範囲第9項記載の粘膜投与用組成物。

11. 栄養補給に用いるための請求の範囲第1～3項のいずれか1項に記載の粘膜投与用組成物。

25

12. 式(1)で表される酸化型補酵素Q及び式(2)で表される還元型補酵素Q以外の栄養補助成分を含有する請求の範囲第11項記載の粘膜投与用組成物。

13. 人に適用するための請求の範囲第1～12項のいずれか1項に記載の粘

12

膜投与用組成物。

14. 動物に適用するための請求の範囲第1～12項のいずれか1項に記載の粘膜投与用組成物。

5

15. 犬及び／又は猫に適用するための請求の範囲第14項記載の粘膜投与用組成物。

16. 競走馬に適用するための請求の範囲第14項記載の粘膜投与用組成物。

10

17. 請求の範囲第1～15項のいずれか1項に記載の粘膜投与用組成物を人又は動物の粘膜に適用することを特徴とする、補酵素Qを生体内に送達させる方法。

15

18. 請求の範囲第4項に記載の粘膜投与用組成物を、疾患を持つ人又は動物の粘膜に適用することを特徴とする、疾患を治療する方法。

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04476

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/122, 31/047, 9/02, 9/22, 9/70, A61P1/00, 1/04,
3/10, 9/10, 11/02, 27/02, 27/14, 37/08, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/122, 31/047, 9/02, 9/22, 9/70

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 19802050 A (Labtec Gesellschaft fuer Technologische Forschung und Entwicklung m.b.H., Germany; EUCRO European Contract Research GmbH), 22 July, 1999 (22.07.99), Claims (Family: none)	1-16
X	WO 99/22703 A (Lurident Ltd.), 14 May, 1999 (14.05.99), Claims 1, 6 & JP 2001-521882 A	1-16

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
03 July, 2002 (03.07.02)

Date of mailing of the international search report
16 July, 2002 (16.07.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Faxsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/JP02/04476**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 17, 18
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 17 and 18 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP02/04476

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. C1' A61K31/122, 31/047, 9/02, 9/22, 9/70, A61P1/00, 1/04, 3/10, 9/10, 11/02, 27/02, 27/14, 37/08, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. C1' A61K31/122, 31/047, 9/02, 9/22, 9/70

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CA(STN), REGISTRY(STN), WPIDS(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	DE 19802050 A (Labtec Gesellschaft fuer Technologische Forschung und Entwicklung m.b.H., Germany; EUCRO European Contract Research G.m.b.H.), 1999.07.22, クレーム(ファミリーなし)	1-16
X	WO 99/22703 A (LURIDENT LTD.) 1999.05.14, クレーム1, 6, & JP 2001-521882 A	1-16

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 03.07.02	国際調査報告の発送日 16.07.02
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 内藤 伸一 4P 8615 電話番号 03-3581-1101 内線 3492

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 17, 18 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲 17, 18 の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。

2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあつた。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかつた。